

Received: 2011.11.30
Accepted: 2012.02.03
Published: 2012.02.29

Rola receptorów zmiataczy klasy A, SR-A i MARCO, w układzie odpornościowym. Część 2. Udział w rozpoznaniu i fagocytozie patogenów oraz w stymulacji odpowiedzi immunologicznej*

The role of the class A scavenger receptors, SR-A and MARCO, in the immune system. Part 2. Contribution to recognition and phagocytosis of pathogens as well as induction of immune response

Szczepan Józefowski

Katedra i Zakład Immunologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Streszczenie

W rozpoznaniu patogenów przez komórki odporności wrodzonej pośredniczą tzw. receptory rozpoznające wzorce molekularne (PRR), do których zaliczane są receptory zmiatacze (SR) klasy A, SR-A/CD204 i MARCO. Uważa się, że oprócz aktywacji wrodzonych reakcji odpornościowych, fagocytozy i odczynu zapalnego, to wstępne rozpoznanie wpływa także na polaryzację (Th1, Th2, Th17 lub Treg) zależnej od limfocytów odporności adaptacyjnej. Wykazano, że receptory SR klasy A są głównymi PRR pośredniczącymi w niewymagającej opsonin fagocytozie. Myszy z unieczynnionym genem kodującym SR-A (SR-A^{-/-}) lub MARCO (MARCO^{-/-}) przejawiają upośledzoną zdolność do kontroli infekcji bakteryjnych, prowadzącą do zwiększonej śmiertelności, co tłumaczono obniżeniem fagocytozy i wewnątrzkomórkowego zabijania bakterii przez makrofagi. Nasze badania sugerują, że zwiększona śmiertelność tych zwierząt może przynajmniej częściowo wynikać z rozregulowania reakcji odpornościowych. Stosując selektywną ligację receptorów z użyciem przeciwciał wykazaliśmy, że SR-A i MARCO regulują w przeciwstawnym sposób wytwarzanie przez makrofagi interleukiny 12 (IL-12), głównej cytokiny wpływającej na polaryzację limfocytów Th1/Th2. Łącznie z obserwacją, że ekspresję MARCO zwiększały różnorodne czynniki promujące polaryzację Th1 odpowiedzi immunologicznej a obniżały czynniki wywołujące polaryzację Th2, wyniki te sugerują, że zmiana względnego poziomu ekspresji SR-A i MARCO może być jednym z mechanizmów trwałej polaryzacji odpowiedzi immunologicznych.

Słowa kluczowe:

SCARA1 • SCARA2 • rozpoznanie immunologiczne • receptory rozpoznające wzorce • oligodeoksy nukleotydy CpG • *Candida albicans*

Summary

Recognition of pathogens by innate immune cells is mediated by pattern recognition receptors (PRR), which include the class A scavenger receptors (SR), SR-A/CD204 and MARCO. It seems

* Praca finansowana przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum grant nr K/ZDS/002326.

that in addition to activating innate immune responses, phagocytosis and inflammation, this initial, PRR-mediated recognition also determines polarization of adaptive immune responses (Th1, Th2, Th17 or Treg). It has been demonstrated that class A SR are major PRR mediating opsonin-independent phagocytosis. SR-A- or MARCO-deficient mice exhibit impaired ability to control bacterial infections, resulting in increased mortality. Our results suggest that in addition to impaired bacterial destruction by macrophages, dysregulation of immune responses may contribute to defective antibacterial defense in class A SR-deficient mice. Using specific receptor ligation with antibodies, we showed that SR-A and MARCO regulate in an opposite manner production of IL-12 in macrophages, the cytokine playing a crucial role in Th1/Th2 polarization of adaptive immune responses. Together with the observation that expression of MARCO is increased by different Th1-polarizing factors and decreased by Th2-polarizing factors, these results suggest that changes in relative expression levels of SR-A and MARCO may be a mechanism of sustained polarization of adaptive immune responses.

Key words: SCARA1 • SCARA2 • immune recognition • pattern recognition receptors • CpG oligodeoxynucleotides • *Candida albicans*

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=984080>

Word count: 6120

Tables: 1

Figures: 1

References: 80

Adres autora: dr Szczepan Józefowski, Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Czysa 18, 31-121 Kraków; e-mail: szjozefowski@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **AcLDL** – acetylowany LDL; **AM** – makrofagi pęcherzyków płucnych (alveolar macrophages); **APC** – komórki prezentujące antygeny (antigen presenting cells); **BMMF** – makrofagi wyhodowane z komórek szpiku pod wpływem M-CSF (bone marrow-derived macrophages); **CpG-ODN** – oligodeoksynukleotydy zawierające sekwencję CpG; **DAMP** – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (damage-associated molecular patterns); **DC** – komórki dendrytyczne (dendritic cells); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte/macrophage colony stimulating factor); **IFN** – interferon; **IL** – interleukina; **LDL** – lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoproteins); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **LTA** – kwas lipoteichowy (lipoteichoic acid); **M-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (macrophage colony stimulating factor); **MIP-2** – białko hamujące makrofagi 2 (macrophage inhibitory protein 2); **PAMP** – wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen-associated molecular patterns); **PEM** – makrofagi wysięku otrzewnowego (peritoneal exudate macrophages); **PRR** – receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors); **SLE** – układowy toczeń rumieniowaty (systemic lupus erythematosus); **SR** – receptory zmiatacze (scavenger receptors); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów-α (tumor necrosis factor-α); **Treg** – regulatorowe limfocyty T; **WT** – szczep dziki (wild type).

1. WSTĘP

Mechanizmy odporności wrodzonej odpowiadają za zwalczanie infekcji przez początkowe kilka-kilkanaście dni potrzebnych do rozwoju zależnej od limfocytów odporności adaptacyjnej. Ponieważ niektóre patogenne bakterie podlegają podziałowi co 20–30 minut, jest to krytyczny okres w kontroli zakażeń bakteryjnych. Ważnym elementem odporności wrodzonej są tzw. profesjonalne fagocyty, makrofagi i neutrofile, które z dużą efektywnością fagocyтую i zabijają wewnątrzkomórkowo bakterie. Efektywność fagocytozy bakterii i innych patogenów przez makrofagi zwiększa ich opłaszczanie (opsonizacja) przez składniki dopełniacza, przeciwciała

lub rozpuszczalne receptory lektynowe. Jednakże makrofagi wyposażone są także w receptory zdolne do bezpośredniego rozpoznania patogenów, bez pośrednictwa opsonin. W niezależnym od opsonin rozpoznaniu patogenów przez komórki prezentujące antygen (APC), do których zaliczają się makrofagi i komórki dendrytyczne (DC), zaangażowane są tzw. receptory rozpoznające wzorce (PRR). Ligandami PRR są ugrupowania chemiczne, tzw. wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP), występujące u wielu spokrewnionych patogenów, ale nie w organizmie gospodarza. Drugą cechą PAMP jest to, że patogenne mikroorganizmy nie mogą zaprzestać ich syntezy bez konsekwencji w postaci znacznego obniżenia żywotności lub patogenności [34].

Tabela 1. Gatunki bakterii wiązane przez SR-A lub MARCO oraz sposoby bakterii na unikanie rozpoznania przez te receptory (na podstawie [2,3,6,17, 20,21,41,53,54,58,59,61,62,70,72,73])

	Wiązane do SR-A	Wiązane do MARCO	Mechanizm unikania rozpoznania (gatunek)
Gram-ujemne	<i>Brucella spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Frascinnella tularensis</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	aktywacja FcyRIII, który negatywnie reguluje MARCO (<i>E. coli</i>) wielocukrowa otoczka (<i>N. meningitidis</i>) modyfikacja przez kwas sjałowy i wydłużenie części cukrowej LPS (<i>N. meningitidis</i> bez otoczki)
Gram-dodatnie	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Enterococcus hirae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (tylko zabite i utrwalone) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Clostridium sordelli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (tylko zabite i utrwalone) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	kwas sjałowy w otoczce (<i>S. agalactiae</i>) białko M maskuje ligandy SR-A (<i>S. piogenes</i>) obojętny elektrycznie LTA (<i>S. pneumoniae</i>) powierzchniowa lipoproteina hamuje ekspresję MARCO i jego zdolność do fagocytozy (<i>Streptococcus mutans</i>)

Rozpoznanie patogenów przez APC za pośrednictwem PRR nie tylko aktywuje wrodzone reakcje odpornościowe, odczyn zapalny i fagocytozę, ale także warunkuje rozwój adaptacyjnych reakcji odpornościowych [34]. PRR pośredniczą w endocytozie antygenów przez APC, a aktywacja PRR przez PAMP stymuluje obróbkę proteolityczną antygenów, łączenie się antygenów z cząsteczkami MHC i ich prezentację na powierzchni APC. Działając za pośrednictwem PRR, PAMP indukują również ekspresję cząsteczek kostymulujących na powierzchni DC, tak zwane dojrzewanie, i ich migrację z narządów obwodowych do drenujących węzłów chłonnych, gdzie DC mogą prezentować pobrane w miejscu infekcji antygeny swoistym limfocytom T [56]. W wyniku zróżnicowanego wpływu różnych PRR na ekspresję cząsteczek kostymulujących (drugi sygnał aktywujący limfocyty w trakcie prezentacji antygenów) i cytokin (trzeci sygnał), wstępne rozpoznanie patogenów przez APC za pośrednictwem PRR wydaje się także determinować typ adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej (Th1, Th2, Th17 lub Treg).

Jednym z typów receptorów PRR są receptory zmiatacze (SR) klasy A, reprezentowane przez SR-A i MARCO.

2. ROLA SR KLASY A W FAGOCYTOZIE

2.1. Fagocytoza bakterii

W pionierskich badaniach Dunne i wsp. [20] stwierdzili wiązanie rekombinowanej, zewnątrzkomórkowej części kroowego SR-A typu I do licznych bakterii Gram-dodatnich: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae* i *Listeria monocytogenes*, a także do głównego składnika ścian komórkowych bakterii Gram-dodatnich – kwasu lipotejchowego (LTA) [20]. Następnie wykazano, że komórki jajnikowe chomika chińskiego (CHO) transfekowane ludzkim SR-A nabywają zdolności do wiązania pałeczek okrężnicy (*Escherichia coli*) i gronkowców złocistych (*S. aureus*) [59]. Także komórki transfekowane MARCO i rekombinowana, rozpuszczalna postać MARCO wiążą bakterie Gram-dodatnie (*S. aureus*) i Gram-ujemne (*E. coli*,

Salmonella typhimurium), a także lipopolisacharyd (LPS, endotoksynę) i LTA [14,21,22,68]. Tak więc ligandami dla SR-A i MARCO na powierzchni bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (tab. 1) mogą być, odpowiednio, LTA i LPS [20,29]. Jednakże ostatnie badania wykazały, że oprócz LPS na powierzchni bakterii Gram-ujemnych występują także inne, białkowe ligandy SR-A [2,60].

Udział SR-A w fagocytozie bakterii potwierdziły eksperymenty wykonane na myszach genetycznie pozbawionych SR-A (SR-A^{-/-}). Stwierdzono bowiem, że makrofagi wyhodowane z ich szpiku kostnego (BMMF) pod wpływem czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (M-CSF) fagocytowały znacznie mniejszą liczbę bakterii *E. coli* niż BMMF wyhodowane ze szpiku myszy szczepu dzikiego (WT). Co ciekawe, SR-A uczestniczył w różnym stopniu w fagocytozie różnych szczepów *E. coli*. Brak SR-A obniżył o 70–75% fagocytozę *E. coli* szczepu K1 i tylko o ~15% szczepu K-12 [59]. Stwierdzono, że SR-A odpowiada też za dużą część fagocytozy *E. coli* przez DC [1]. Wyniki początkowych badań sugerowały, że SR-A odgrywa jeszcze większą rolę w fagocytozie innych bakterii Gram-ujemnych – meningokoków (*Neisseria meningitidis*). Porównanie wychwytu bakterii z rodzaju *Neisseria* przez BMMF z funkcjonalnym receptorem SR-A (WT) i komórki pozbawione tego receptora (SR-A^{-/-}) wskazywało, że SR-A odpowiada za prawie cały niewymagający opsonin wychwyt tych bakterii [58]. Pomimo tak drastycznego obniżenia fagocytozy bakterii w makrofagach pozyskanych od myszy SR-A^{-/-}, zwierzęta te wykazywały istotny, ale niewielki wzrost śmiertelności w następstwie zakażenia przez *N. meningitidis*. W porównaniu z myszami WT, zainfekowane myszy SR-A^{-/-} przejawiały także umiarkowanie zwiększoną bakteriemię we krwi, ale nie śledzionie i zwiększone stężenie prozapalnej interleukiny 6 (IL-6) w osoczu [63]. Jedną z przyczyn różnice między sugerowaną dominującą rolą SR-A w fagocytozie bakterii, a tylko umiarkowanym upośledzeniem odporności przeciwbakteryjnej spowodowanej brakiem SR-A może być to, że użyte w badaniach nad fagocytozą BMMF nie są reprezentatywne dla naturalnych populacji makrofagów. Stosowany w hodowli BMMF M-CSF

indukuje wysoki poziom ekspresji SR-A, a hamuje ekspresję MARCO [36]. Możliwość tę potwierdziły eksperymenty z użyciem makrofagów otrzewnowych, w których wykazano, że ani brak SR-A ani brak MARCO nie obniżył istotnie wychwytu *N. meningitidis*. Jednakże fagocytoza tych bakterii przez makrofagi niemające obu receptorów była silnie obniżona [53].

Udział SR-A w odporności na infekcje bakteriami Gram-dodatnimi, zwłaszcza *S. aureus*, jest mniej jednoznaczny. W badaniach Thomasa i wsp. [73] myszy SR-A^{-/-} były bardziej podatne na otrzewnowe zakażenie *S. aureus* niż kontrolne myszy szczepu Balb/c mające SR-A (SR-A^{+/+}). Myszy SR-A^{-/-} wykazywały upośledzoną zdolność do usuwania bakterii z miejsca infekcji i umierały w następstwie rozsiewu bakterii po całym organizmie (posocznicy). Wyizolowane makrofagi SR-A^{-/-} przejawiały drastyczne, 72–83% obniżenie niewymagającej opsonin fagocytozy *S. aureus* i innych badanych gatunków bakterii Gram-dodatnich (*Bacillus subtilis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*). Wyniki tych autorów sugerowały więc, że za niewymagającą opsonin fagocytozę bakterii Gram-dodatnich przez makrofagi indukowanego tioglikolanem wysięku otrzewnowego (PEM) szczepu dzikiego Balb/c prawie w całości odpowiada SR-A. Potwierdzając tę konkluzję, przeciwciała anty-SR-A hamowały fagocytozę *S. aureus*, *E. hirae* i *B. subtilis* w 56–95%. Fagocytoza komercyjnego preparatu *S. aureus* szczepu Wood była prawie w całości blokowana przez przeciwciała anty-SR-A [73]. Wyników Thomasa i wsp. [73] nie potwierdziły nasze badania – nie zaobserwowaliśmy obniżenia wychwytu znakowanych fluorescencyjnie, zabitych bakterii *S. aureus* szczepu Wood (dostarczonych przez tego samego producenta) w PEM pozyskanych od myszy SR-A^{-/-}. Wychwyt bakterii był jednak istotnie obniżony w PEM niemających obu receptorów klasy A (SR-A^{-/-}MARCO^{-/-}) [36]. Jedną z przyczyn rozbieżności pomiędzy naszymi wynikami a tymi otrzymanymi przez Thomasa i wsp. [73] mogło być użycie w eksperymentach różnych szczepów myszy – odpowiednio, C57BL/6 i Balb/c. Hipotezy tej nie potwierdzają jednak ostatnie doświadczenia naszej grupy, z wykorzystaniem PEM pozyskanych od myszy szczepu Balb/c. Stwierdziliśmy bowiem, że przeciwciała anty-SR-A zablokowały zaledwie w ~9% całkowity wychwyt (wiązaną plus internalizacją) i w podobnym stopniu internalizację *S. aureus*, podczas gdy fagocytoza *E. coli* była hamowana w ~40% (w przygotowaniu). W badaniach innych autorów, przeciwciała blokujące SR-A nie miało także wpływu na wychwyt *S. aureus* przez ludzkie makrofagi pęcherzyków płucnych (alveolar macrophages – AM) [5]. W opublikowanej niedawno pracy DeLoida i wsp. [17] nieselektywny bloker SR, kwas polinozynowy (homopolimer nukleotydów inozynowych), hamował w 75–85% wychwyt komercyjnego preparatu zabitych *S. aureus* szczepu Wood przez ludzkie makrofagi lub mysie PEM, ale nie wpływał hamująco na fagocytozę zabitych termicznie *S. aureus* szczepu Wood, ani którejkolwiek z wielu testowanych szczepów żywych bakterii *S. aureus* [17].

Co najmniej 3 rodzaje wewnątrzkomórkowych patogenów makrofagów: *L. monocytogenes*, *Francisella tularensis* i *Brucella* spp. są fagocytozowane za pośrednictwem SR-A [41,61,70] (tab. 1). *L. monocytogenes* jest fakultatywnie wewnątrzkomórkową bakterią Gram-dodatnią

wywołującą ciężkie infekcje u osób z osłabioną odpornością. Niektórym ze sfagocytowanych przez makrofagi bakterii udaje się wydostać z fagosomów do cytoplazmy, gdzie mogą się bezpiecznie mnożyć i następnie zakażać inne makrofagi. Zdolność do lizy błony fagosomów bakterie *L. monocytogenes* zawdzięczają listeriolizynie, tworzącej pory wydzielniczej hemolizynie. Myszy SR-A^{-/-} wykazywały upośledzone usuwanie tych bakterii z wątroby i śledziony oraz zwiększoną śmiertelność w eksperymentalnym modelu infekcji przez *L. monocytogenes* [70]. Podczas gdy większość sfagocytowanych listerii było zabijanych w lizosomach makrofagów pozyskanych od myszy SR-A^{+/+}, w makrofagach od myszy SR-A^{-/-} bakterie gwałtownie lizowały błonę fagosomów i „uciekały” do cytoplazmy. Co istotne, myszy pozbawione SR-A wykazywały zwiększoną podatność na infekcję tylko przez szczep *L. monocytogenes* wytwarzający listeriolizynę; makrofagi SR-A^{-/-} i SR-A^{+/+} miały podobną, dużą aktywność bakteriobójczą wobec izogenicznego szczepu *L. monocytogenes*, niezależnego do syntezy listeriolizyny. Korzyści z SR-A w listeriobójczej aktywności makrofagów mogłyby polegać na tym, że fagocytoza listerii za pośrednictwem SR-A prowadzi do szybszego zakwaszenia fagosomów niż fagocytoza za pośrednictwem alternatywnych receptorów i, w konsekwencji, do zabicia listerii po fuzji z lizosomami, zanim zdążą wydostać się one z fagosomów [32].

Bakterie z rodzaju *Brucella* są patogenami zwierząt, ale wywołują także odzwierzęce brucelozy u ludzi. Podobnie jak *L. monocytogenes*, bakterie *Brucella* są fakultatywnie wewnątrzkomórkowymi patogenami zdolnymi do przetrwania i namnażania się wewnątrz makrofagów. SR-A bierze udział w internalizacji *Brucella* i, w przeciwieństwie do *L. monocytogenes*, wydaje się wykorzystywany przez *Brucella* do zahamowania reakcji odpornościowych. Stwierdzono bowiem, że w makrofagach pozbawionych SR-A wewnątrzkomórkowa proliferacja *Brucella* była zahamowana w stosunku do makrofagów pozyskanych od myszy WT. Internalizacja bakterii *Brucella* wywołuje przemieszczenie się SR-A do opornych na rozpuszczanie przez detergenty frakcji w błonie komórkowej, tzw. tratw lipidowych, czego konsekwencją jest utworzenie zawierających bakterie fagosomów, w których bakterie mogą się bezpiecznie mnożyć [41,48].

Niedawne badania wykazały, że SR-A może uczestniczyć także w fagocytozie opsonizowanych bakterii. Gram-ujemną bakterię *F. tularensis*, powodującą tularemię, cechuje wyjątkowo duża zakaźność. Bakteria ta jest wewnątrzkomórkowym patogenem, który zakaża makrofagi i mnoży się w cytoplazmie tych komórek po wydostaniu się z fagosomu. Pierini wykazała, że efektywny wychwyt *F. tularensis* przez mysie i ludzkie makrofagi wymaga opsonizacji tej bakterii przez termowrażliwy składnik surowicy i jest przeprowadzany głównie przez SR-A [61].

Oprócz zdolności do fagocytozy bakterii (tab. 1), na ważną rolę MARCO w zwalczaniu infekcji bakteryjnych wskazuje obserwacja, że jego ekspresja jest raptownie indukowana w licznych populacjach makrofagów (płucnych, wątrobowych, istoty czerwonej śledziony) w trakcie zakażeń bakteryjnych lub po podaniu produktów bakteryjnych, takich jak LPS [33,76]. Analiza całkowitej ekspresji genów ujawniła, że ekspresja genu kodującego receptor MARCO jest

także jedną z najsilniej indukowanych w trakcie dojrzewania DC wywołanego przez LPS lub bakterie [26]. Jak już wspomniano, u myszy hodowanych w warunkach wolnych od patogenów głównym miejscem ekspresji MARCO są makrofagi otrzewnowe i makrofagi strefy brzeżnej śledziony. Podanie tym zwierzętom przeciwciał blokujących MARCO nie wpłynęło istotnie na oczyszczanie krwi z podanych dożylnie bakterii, jednakże przeciwciała to hamowało selektywnie wychwyt bakterii przez makrofagi strefy brzeżnej śledziony [76]. Późniejsze badania z wykorzystaniem komórek pochodzących od myszy MARCO^{-/-} wykazały, że receptor ten bierze udział także w wychwyty *N. meningitidis* przez makrofagi otrzewnowe [53].

Badania zespołu prof. Kobzika ujawniły ważną rolę MARCO w odporności płuc, narządu stanowiącego główne wrota zakażenia dla wielu patogenów. W AM chomików przeciwciała blokujące MARCO hamowało w ~47% wychwyt *S. aureus* i w ~67% wychwyt *E. coli* [57]. W tym samym modelu wywołanego przez pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) zapalenia płuc, myszy MARCO^{-/-} przejawiały głęboko upośledzoną zdolność do usuwania bakterii z płuc, zwiększone stężenia cytokin i chemokin prozapalnych, nasilony naciek neutrofilów do płuc i znacznie obniżoną przeżywalność. Również wychwyt *S. pneumoniae* przez MARCO^{-/-} AM *in vitro* był dramatycznie obniżony [3]. W późniejszej pracy ten sam zespół donosił, że brak SR-A [6] miał podobny wpływ jak brak MARCO [3] na przebieg wywołanej przez *S. pneumoniae* infekcji płuc u myszy. W następstwie zakażenia przez *S. pneumoniae*, myszy SR-A^{-/-} wykazywały upośledzone oczyszczanie płuc z bakterii, znacznie nasilony odczyn zapalny (zwiększony naciek neutrofilów i poziom cytokin chemotaktycznych dla tych komórek – białka hamującego makrofagi 2 (MIP-2) i czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α)) i zwiększoną śmiertelność. AM z myszy SR-A^{-/-} wychwytywały mniej bakterii *S. pneumoniae in situ* niż WT AM [6]. Ponieważ SR-A^{-/-} AM wykazują zwiększoną ekspresję MARCO w porównaniu z WT AM [28], wyniki te wydają się nieśpójne z uprzednio sugerowaną przez tych autorów dominującą rolą MARCO na AM w zwalczaniu infekcji płuc wywołanej przez *S. pneumoniae* [3]. Ponadto w ludzkich AM przeciwciała anty-MARCO, ale nie anty-SR-A hamowało wychwyt bakterii [5]. W przeciwieństwie do ujemnie naładowanych LTA z innych bakterii Gram-dodatnich, zawierających podobną liczbę grup zjonizowanych o przeciwnych ładunkach LTA z *S. pneumoniae* nie wiąże się do SR-A [27], więc niejasna jest też kwestia potencjalnych ligandów SR-A na powierzchni *S. pneumoniae*. Jak to omówiono w części I, upośledzenie fagocytozy i nasilone wytwarzanie cytokin prozapalnych w AM SR-A^{-/-} mogą być wtórne do wywołanych brakiem SR-A zmian ekspresji innych niż SR-A receptorów.

W naszych badaniach, podobnie jak brak SR-A, także brak MARCO nie obniżył istotnie wychwytu *S. aureus* przez PEM. Ten brak różnic mógł być spowodowany niskim poziomem ekspresji MARCO w nietraktowanych PEM, ponieważ WT PEM, w których ekspresja MARCO była zwiększona w następstwie preinkubacji z zawierającymi motywy CpG oligodeoksynukleotydami (CpG-ODN), wychwytywały więcej *S. aureus* niż podobnie traktowane MARCO^{-/-} PEM. Także PEM niemające obu receptorów (SR-A^{-/-}MARCO^{-/-}) wykazywały znaczne obniżenie

wychwytu bakterii, co wskazuje, że brak jednego z tych receptorów może być kompensowany zwiększoną aktywnością drugiego [36].

Lista patogenów w których zwalczaniu ważną rolę odgrywa MARCO została wydłużona o pokrewne laseczkom tężca i jadu kielbasianego, Gram-dodatnie bakterie *Clostridium sordellii* (tab. 1). Bakterie te wywołują często śmiertelne zakażenia układu rozrodczego kobiet, będące powikłaniem porodu lub aborcji. Wykazano, że ludzkie makrofagi doczesnej (przekształcona pod wpływem ciąży błona śluzowa macicy) i mysie makrofagi otrzewnowe fagocytyzują zabite termicznie *C. sordellii* głównie za pośrednictwem MARCO. Myszy MARCO^{-/-} przejawiały upośledzenie eliminacji żywych bakterii z zainfekowanych macic i większą śmiertelność w następstwie infekcji. W odróżnieniu od MARCO, SR-A najprawdopodobniej nie uczestniczy w fagocytozie tych bakterii [72].

2.2. Fagocytoza komórek grzybów

W naszych ostatnich badaniach wykazaliśmy, że SR klasy A należą także do redundantnego systemu receptorów dla patogennych grzybów. MARCO odpowiadał częściowo za wychwyt zymosanu (preparat ścian komórkowych drożdży piekarskich, *Saccharomyces cerevisiae*) i żywych drożdżaków *Candida albicans* przez preinkubowane z CpG-ODN, ale nie przez kontrolne, mysie makrofagi. Z kolei SR-A pośredniczył w tych komórkach w wychwyty zymosanu, ale nie żywych *C. albicans*. Istotne obniżenie stymulowanego przez zymosan wybuchu tlenowego występujące w SR-A^{-/-}MARCO^{-/-} PEM i w makrofagach J774 preinkubowanych z nieselektywnym blokerem SR, siarczanem dekstranu, sugeruje, że – oprócz dektyny1 – także SR klasy A mogą uczestniczyć w tym procesie [39].

2.3. Fagocytoza cząstek pyłu

Zespół prof. Kobzika wykazał, że oprócz ważnej roli w oczyszczaniu płuc z bakterii, fagocytoza przez AM za pośrednictwem MARCO odgrywa także główną rolę w oczyszczaniu płuc z dostającego się do nich we wdychanym powietrzu pyłu. Przeciwciała blokujące MARCO hamowało w 52–85% wychwyt cząstek TiO₂, Fe₂O₃, SiO₂ i kulek polistyrenowych przez AM chomika. Przeciwciała blokujące MARCO miało także nieco mniejszy wpływ na wychwyt cząstek pyłu w AM myszy. W odróżnieniu, nieupośledzony wychwyt tych cząstek przez AM pozyskanych od myszy SR-A^{-/-} wskazywał, że SR-A nie odgrywa istotnej roli w tym procesie [57]. Także w ludzkich AM przeciwciała anty-MARCO obniżyło o ~63% wychwyt cząstek TiO₂, podczas gdy przeciwciała anty-SR-A nie miało takiego wpływu [5].

Badania Arredouaniego i wsp. [3] sugerują, że obecne na AM SR klasy A odgrywają ważną rolę w utrzymaniu immunosupresyjnego środowiska w płucach. Wprowadzenie do płuc tzw. obojętnych cząstek TiO₂, które nie wywołuje stanu zapalnego w płucach myszy WT, indukowało ostry stan zapalny w płucach myszy MARCO^{-/-}. Interpretując te wyniki autorzy postulowali, że niewywołujące aktywacji usuwanie obojętnych cząstek przez AM za pośrednictwem MARCO zapobiega rozwojowi stanu zapalnego inicjowanego przez inne typy komórek płucnych, w których

(w przeciwieństwie do AM) TiO_2 indukuje wytwarzanie chemokin i cytokin prozapalnych [3]. W późniejszych badaniach tego samego zespołu stwierdzono, że podanie do płuc cząstek TiO_2 wywoływało silny odczyn zapalny także u myszy SR-A^{-/-} [6]. Nasilony odczyn zapalny w płucach myszy SR-A^{-/-} lub MARCO^{-/-} wywołuje także ekspozycja na ozon, za który wydaje się odpowiadać akumulacja prozapalnych utlenionych lipidów, które w płucach myszy WT usuwane są za pośrednictwem SR klasy A [15].

Długotrwała ekspozycja na pył krystalicznej krzemionki, ale nie amorficznej krzemionki lub innych obojętnych cząstek, może wywołać sylikozę (pylicę krzemową), objawiającą się chronicznym stanem zapalnym, zwłóknieniem płuc i czasem prowadzącą do rozwoju nowotworu. Hamilton i wsp. [28] wykazali, że MARCO jest głównym receptorem pośredniczącym w wychwycie, toksyczności i proapoptycznym działaniu cząstek krystalicznej SiO_2 w AM myszy szczepów C57BL/6 i 129/SvJ. W przeciwieństwie do wykazujących ekspresję MARCO kontrolnych AM, pozyskanych od myszy szczepu dzikiego C57BL/6, krystaliczna SiO_2 nie podlegała fagocytozie oraz nie wywoływała cytotoksyczności i apoptozy w AM pozyskanych od myszy C57BL/6 MARCO^{-/-}. Co ciekawe, w AM szczepu Balb/c, w których ekspresja MARCO była niewykrywalna, w wychwycie cząstek SiO_2 pośredniczył jakiś inny, bliżej niezidentyfikowany mechanizm, nieangażujący SR. Te alternatywne do MARCO mechanizmy wychwyty są jednak związane z mniejszą cytotoksycznością ponieważ Balb/c AM były dużo bardziej odporne na toksyczne działanie cząstek krystalicznej SiO_2 [28].

2.4. Mechanizm fagocytozy z udziałem SR klasy A

Chociaż transfekcja SR-A nadaje komórkom linii ludzkich embrionalnych komórek nerkowych (HEK293T) lub komórkom CHO zdolność do endocytozy AcLDL [38,61], to okazało się, że komórki CHO transfekowane ludzkim SR-A wiązały, ale nie internalizowały bakterii *E. coli* lub *S. aureus* [59]. Brak internalizacji związanych do SR-A bakterii prawdopodobnie nie wynikał z niezdolności komórek CHO do przeprowadzania fagocytozy, ponieważ komórki CHO transfekowane receptorami fragmentów Fc przeciwciał internalizowały opłaszczone przeciwciałami cząstki [10]. Podobnie SR-A podlegający ektopowej ekspresji w komórkach HEK293T wiązał, ale nie internalizował bakterii *F. tularensis* [61]. Bakterie *E. coli* i *S. aureus* były także wiązane, ale nieinternalizowane przez komórki COS transfekowane ludzkim MARCO [23]. Wyniki te sugerują, że internalizacja fagocytowanych cząstek za pośrednictwem SR-A lub MARCO może wymagać kooperacji tych receptorów z jakimś innym typem receptora (lub receptorów), który nie podlega ekspresji w wymienionych liniach komórkowych. Dobrym kandydatem na receptor kooperujący z SR klasy A w procesie fagocytozy wydaje się receptor dopełniacza 3 (CR3, β_2 integryna CD11b/CD18). W nietraktowanych lub preinkubowanych z CpG-ODN makrofagach J774 przeciwciała blokujące CR3 hamowało wychwyt zymosanu w stopniu w przybliżeniu równym sumie zahamowania wywołanego przez przeciwciała blokujące SR-A i MARCO, a suma zahamowania powodowanego przez wszystkie 3 przeciwciała była większa od 100% [39]. Wyniki te świadczą, że przeciwciała swoiste dla CR3 i dla SR klasy A blokują przynajmniej częściowo

wspólny mechanizm wychwyty. Hamujący wpływ przeciwciała anty-CR3 na wychwyt drożdżaków skorelowany był z poziomem ekspresji SR klasy A, ale nie z poziomem ekspresji CR3, co jest zgodne z możliwością, że CR3 nie wiąże tych ligandów bezpośrednio tylko uczestniczy w ich internalizacji po związaniu do SR klasy A [39]. Wychwyt opsonizowanej surowicą *F. tularensis* przez makrofagi J774, który prawie całkowicie był hamowany przez ligandy SR i w ~61% przez przeciwciała anty-SR-A, był także hamowany w ~50% przez przeciwciała blokujące CR3 [61], co sugeruje, że SR-A może kooperować z CR3 również w fagocytozie bakterii. Mechanizm kooperacji CR3 z SR-A w trakcie fagocytozy mógłby być podobny do mechanizmu kooperacji tych receptorów w trakcie adhezji makrofagów do płytek hodowlanych w pożywkach zawierających surowicę. W trakcie tego procesu SR-A wystarcza do początkowego przytwierdzenia się makrofagów (odpowiadającego wiązaniu fagocytowanych cząstek), ale udział CR3 jest konieczny do następującego po nim rozplaszczania się komórek [25], które jest w pewnym stopniu analogiczne do internalizacji cząstek w procesie fagocytozy. W obecności chelatorów kationów dwuwartościowych, które inaktywują CR3, makrofagi pozostają zakotwiczone za pośrednictwem SR-A, ale nie rozplaszczają się, zachowując kulisty kształt.

3. KOEWOLUCJA SR KLASY A I PATOGENNYCH BAKTERII

SR-A ma zdolność do wiązania zarówno endo- jak i egzogennych ligandów. Nie wiadomo, która z tych aktywności była pierwotną funkcją SR-A. Przypadek *Brucella* [41,48] sugeruje, że pierwotną rolą SR-A mogło być wiązanie endogennych ligandów i że receptor ten został następnie wykorzystany przez te bakterie do uniknięcia mechanizmów bakteriobójczych, umożliwiające rozwój infekcji wewnątrz makrofagów. Jednakże wychwyt wielu innych gatunków bakterii za pośrednictwem SR-A prowadzi do ich zabicia. Ważną rolę SR-A w odporności przeciwbakteryjnej odzwierciedla istnienie szczepów bakterii, w których wyewoluowały mechanizmy unikania rozpoznania przez SR-A (tab. 1). Na przykład SR-A nie wiąże paciorkowców *S. agalactiae* zawierających kwas sjałowy w wielocukrowej otoczce pokrywającej te bakterie, a w przypadku *S. pyogenes* wiązaniu do SR-A przeciwdziałają powierzchniowe białka M, prawdopodobnie maskujące ligandy SR-A na powierzchni tych bakterii [2]. W pozbawionych otoczki *N. meningitidis* modyfikacja przez kwas sjałowy lub wydłużenie jednego z trzech łańcuchów części cukrowej LPS prowadzi do drastycznego obniżenia fagocytozy przez ludzkie DC. Bakterie tworzące otoczkę nie były prawie wcale fagocytowane przez DC. Tak jak w przypadku mysich makrofagów, w fagocytozie *N. meningitidis* przez ludzkie DC wydaje się pośredniczyć SR-A [44].

W odróżnieniu od SR-A, zdolność MARCO do wiązania endogennych ligandów, w tym modyfikowanych lipoprotein o małej gęstości (low density lipoprotein – LDL) jest kontrowersyjna. Mysi MARCO wykazywał zdolność do wiązania acetylowanego LDL (AcLDL) [14]. Jednakże ludzki MARCO, podlegający ektopowej ekspresji w komórkach COS, wiązał bakterie *E. coli* i *S. aureus*, ale nie utleniony LDL ani AcLDL [23]. W naszym doświadczeniu wychwyt AcLDL przez komórki CHO transfekowane ludzkim MARCO był tylko ~3-krotnie większy od wychwyty przez

nietransfekowane komórki, natomiast wychwyt AcLDL w komórkach transfekowanych SR-A wzrósł aż ~90-krotnie [38]. Wyniki te sugerują, że modyfikowany LDL może się wiązać do MARCO z niewielkim powinowactwem. W konsekwencji, wyjaśnieniem powyższych rozbieżności, alternatywnym w stosunku do różnic międzygatunkowych, mogą być różnice czułości metod stosowanych do pomiaru wychwytu modyfikowanych LDL. Tak więc główną funkcją MARCO może być fagocytoza bakterii i innych egzogennych ligandów raczej niż endocytoza endogennych ligandów. Spójnie z ważną rolą MARCO w odporności przeciwbakteryjnej, bakterie *E. coli* wykształciły mechanizm unikania rozpoznania przez MARCO (tab. 1). Myszy bez receptora fragmentów Fc immunoglobulin G typu III (FcγRIII/CD16) wykazywały dużą poprawę przeżywalności w wywołanym przez perforację jelita ostrym zapaleniu otrzewnej, czemu towarzyszyły efektywniejsze oczyszczanie jamy otrzewnowej z bakterii *E. coli* i obniżone wytwarzanie TNF-α. Okazało się, że ligacja FcγRIII przez jeszcze niezidentyfikowany ligand na powierzchni bakterii *E. coli* wywołuje obniżenie aktywności 3-kinazy fosfatydyloinozytoli. Zahamowanie aktywności tego enzymu prowadzi z jednej strony do nasilonego wytwarzania TNF-α, a z drugiej strony obniża niewymagającą opsonin fagocytozę bakterii przez neutrofile i makrofagi. Jako fagocytny receptor negatywnie regulowany przez FcγRIII na powierzchni BMMF zidentyfikowano MARCO [62]. Te ostatnie wyniki podważają jednak inne doniesienia, że MARCO nie podlega ekspresji w BMMF [66]. Ostatnio zaobserwowano, że występująca na powierzchni powodujących próchnicę zębów bakterii *Streptococcus mutans* lipoproteina peptydylo-prolilo cis/trans izomeraza hamuje fagocytozę tych bakterii przez makrofagi za pośrednictwem MARCO i wpływa hamująco na ekspresję tego receptora [54].

Zahamowanie funkcji MARCO wydaje się też ważnym mechanizmem zwiększonej podatności na wtórne infekcje bakteryjne (wywołane najczęściej przez *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *S. aureus*) u rekonwalescentów po ostrych infekcjach wirusowych (np. wirusem grypy) płuc. Sun i Metzger [69] wykazali, że mechanizm obniżenia odporności przeciwbakteryjnej obejmuje zahamowanie wczesnego oczyszczania płuc z bakterii przez AM. Jego przyczyną jest obniżenie ekspresji MARCO na AM pod wpływem interferonu-γ (IFN-γ) wytwarzanego przez limfocyty T w trakcie infekcji wirusowych. AM znane są z hamowania indukcji adaptacyjnych reakcji odpornościowych poprzez supresyjny wpływ na DC. Tak więc fizjologiczną rolą zahamowania aktywności AM przez IFN-γ może być ułatwienie indukcji przeciwwirusowych adaptacyjnych reakcji odpornościowych przez DC [69].

4. ROLA SR KLASY A W REGULACJI ADAPTACYJNYCH REAKCJI ODPORNOŚCIOWYCH

4.1. SR klasy A jako łączniki pomiędzy odpornością wrodzoną i adaptacyjną

Wśród PRR podlegających ekspresji w immunocytach można wyróżnić dwa ich typy: 1) receptory aktywujące, do których zaliczane są receptory Toll-podobne (TLR), receptory podobne do indukowanego przez kwas retinowy genu I (retinoic acid-inducible gene I-like receptors)

i receptory podobne do wiążącej nukleotydy domeny oligomeryzacji (nucleotide binding-oligomerization domain-like receptors) oraz 2) receptory endocytarne, reprezentowane przez SR i lektyny typu C [35].

Wprowadzone w początkowym okresie badań nad mechanizmami rozpoznania w układzie odporności wrodzonej pojęcie PRR wymaga obecnie redefinicji. Wykazano, że wiele PRR pierwszej grupy nie rozpoznają jakichś bliżej niezdefiniowanych „wzorców molekularnych” tylko konkretne związki chemiczne, np. ligandem kompleksu receptorowego TLR4/MD-2 (myeloid differentiation-2) jest fragment LPS – lipid A [52], a TLR5 wiąże budujące wici bakteryjne białko flagelinę [19]. Z kolei wiele PRR drugiej grupy, w tym SR klasy A, nie spełnia kryteriów PRR. Po pierwsze, są one receptorami zarówno dla patogenów, jak i dla endogennych ligandów gospodarza. Po drugie, „endocytarne PRR” zwykle wiążą produkty wielu niespokrewnionych patogenów, więc nie różnią różnych ich typów. Także uniwersalność modelu zakładającego, że koniecznym warunkiem indukcji adaptacyjnych reakcji odpornościowych jest rozpoznanie PAMP patogenów przez APC za pośrednictwem PRR budzi wątpliwości. Opisano liczne PAMP i rozpoznające je receptory w przypadku patogenów bakteryjnych, które jako prokarioty przejawiają fundamentalne różnice biochemiczne z eukariotycznymi gospodarzami [43]. W odróżnieniu, mimo wieloletnich poszukiwań, nie zidentyfikowano związków spełniających kryteria PAMP w pasożytniczych płazińcach i obleńcach, które tak jak ssaki są zwierzętami tkankowymi.

Uważa się, że wstępne rozpoznanie patogenów przez APC za pośrednictwem PRR determinuje także typ adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej (Th1, Th2, Th17 lub Treg) w wyniku zróżnicowanego wpływu różnych PRR na ekspresję cząsteczek kostymulujących i cytokin. Główną rolę w polaryzacji adaptacyjnych reakcji odpornościowych pełnią cytokiny z rodziny IL-12: IL-12 i IL-23. Na przykład ligandy TLR4 i TLR9, ale nie TLR2, stymulują wytwarzanie IL-12, odrywającej główną rolę w dojrzewaniu limfocytów Th1 [65]. Limfocyty Th1 i wytwarzany przez nie IFN-γ koordynują reakcje odpornościowe typu komórkowego, skuteczne w zwalczaniu wewnątrzkomórkowych patogenów. Z kolei aktywacja lektyny typu C, dektyny 1, przez występujące w ścianach komórek grzybowych β-glukany stymuluje wytwarzanie IL-6 i IL-23, a hamuje wytwarzanie IL-12, co sprzyja różnicowaniu się limfocytów Th17, skutecznych w zwalczaniu patogennych grzybów [18].

Z kolei wydaje się, że pasożytnicze robaki nie syntetyzują niewystępujących u gospodarza PAMP i w związku z tym mogą nie być rozpoznawane przez komórki wrodzonego układu odpornościowego za pośrednictwem PRR. Proponuję model, zgodnie z którym do rozpoznania immunologicznego pasożytniczych robaków zdolne są wyłącznie limfocyty, rozpoznające przez swoje rekombinowane receptory immunoglobulinowe prezentowane przez APC antygeny tych patogenów. Za poprzedzającą prezentację nieselektywny wychwyt i obróbkę antygenów pasożytów przez APC odpowiadałyby „endocytarne PRR”. Przy braku indukowanej przez PAMP ekspresji cząsteczek kostymulujących i wytwarzania cytokin limfocyty pomocnicze T rozpoznające prezentowane przez APC antygeny pasożytów podlegają różnicowaniu w komórki typu Th2 [47].

Oprócz swoistego rozpoznania antygeny, do stymulacji proliferacji i różnicowania się limfocytów Th2 konieczna jest interakcja CD40 na APC z ligandem CD40 (CD40L/CD154), którego ekspresję na limfocytach indukuje samo rozpoznanie antygeny za pośrednictwem TCR [45,47].

Spójne z proponowaną wyżej rolą SR-A w indukcji odpowiedzi typu Th2 w trakcie zakażeń pasożytniczych są ostatnie wyniki Rzepeckiej i wsp. [67]. Białko opiekuńcze kalretikulina z pasożytującego w myszach nacieńca *Heligmosomoides polygyrus* (HpCRT), o sekwencji w 66–67% identycznej z myszą i ludzką kalretikulina, silnie stymulowało wytwarzanie IL-4 i IL-10 (cytokin Th2), ale nie IFN- γ (cytokiny Th1) przez limfocyty pomocnicze T wyizolowane z zainfekowanych myszy. Immunizacja myszy HpCRT, bez żadnego dodatkowego adiuwantu, indukowała odpowiedź typu Th2, przejawiającą się wytwarzaniem IL-4 oraz przeciwciał IgG1 i IgE. Podobnie jak w przypadku ssaczkiej kalretikuliny, za wychwyt HpCRT przez mysie DC odpowiadały w ~80% SR, w tym w ~44% SR-A [67].

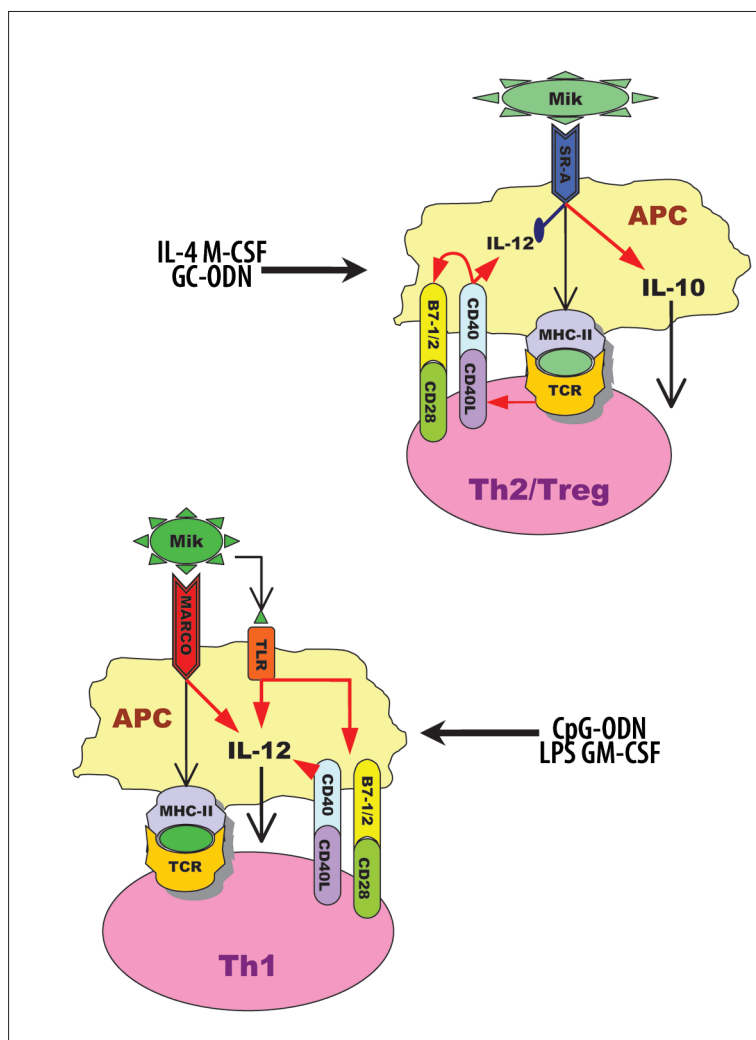
Zgodnie z powyższym modelem, jedną z funkcji SR i innych „endocytarnych PRR” byłoby monitorowanie środowiska zewnątrzkomórkowego, dzięki ich zdolności do nieselektywnego wychwytu zarówno własnych, jak i obcych makromolekuł lub większych, fagocytowalnych cząstek. Wykazano, że białka pochłonięte za pośrednictwem SR-A są następnie przetwarzane wewnątrzkomórkowo i prezentowane w połączeniu z MHC klasy II swoistym limfocytom CD4⁺, co w przypadku ich egzogenego pochodzenia może inicjować adaptacyjne reakcje odpornościowe [11,31,55]. Białka niebędące ligandami SR mogą być wychwytywane przez te receptory po utworzeniu kompleksów z białkami opiekuńczymi/szoku cieplnego [8,24,71,75]. Także utlenienie nadaje białkom zdolność do wiązania się do SR. Do utlenienia białek zdolne są neutrofile, które naciekają nieselektywnie nie tylko do miejsca infekcji, ale także do tkanek uszkodzonych w następstwie niedotlenienia/reperfuzji lub urazu (tzw. sterylnej odczyn zapalny). Uważa się, że czynnikami bezpośrednio odpowiedzialnymi za indukcję odczynu zapalnego w tych warunkach są uwalniane z nekrotycznych komórek związki chemiczne, tzw. wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP). Podobny mógłby być mechanizm indukcji odczynu zapalnego przez pasożyty, które odżywiają się i przemieszczając wywołują uszkodzenie tkanek, a także wydzielają czynniki homologiczne do DAMP. Opublikowano liczne prace, w których sugerowano, że DAMP rozpoznawane są przez te same aktywujące PRR co PAMP [12]. Ten paradoks wyjaśniają wyniki ostatnich badań, wykazujących, że za zdolność wielu DAMP, w tym białek szoku cieplnego i HMGB1 (high mobility group protein-1)/amfoteryny, do aktywacji PRR odpowiadają zanieczyszczenia mikrobiologiczne [74]. Nową koncepcją jest, że główną rolę w indukcji sterylnej odczynu zapalnego odgrywają produkty uwalniane z wywodzących się z endosymbiotycznych bakterii mitochondriów, takie jak formylowane peptydy i CpG-ODN, rozpoznawane przez PRR dla produktów bakteryjnych – odpowiednio FPR1 i TLR4 [50,80]. Innym ważnym DAMP wydaje się DNA gospodarza, działający poprzez jeszcze niezidentyfikowane receptory różne od TLR9 [46].

Można przypuszczać, że kwas podchloryny, wytwarzany przez neutrofile naciekające do miejsca infekcji lub uszkodzenia, wywołuje nieselektywne utlenienie zarówno

własnych jak i obcych białek. Utlenione białka byłyby następnie wychwytywane przez APC za pośrednictwem SR-A i innych „endocytarnych PRR”, przetwarzane i prezentowane limfocytom T w kontekście cząsteczek MHC, co w przypadku ich egzogenego pochodzenia, a przy braku PAMP, prowadziłoby do indukcji reakcji typu Th2. Model ten potwierdzają nasze obserwacje, że pod wpływem modyfikacji przez kwas podchloryny różne białka i glikoproteiny nabywają zdolności do wiązania się do różnych „endocytarnych PRR”: SR (SR-A, LOX-1, SREC-1) i do receptora mannozowego (niepublikowane wyniki). Wcześniej Prokopowicz i wsp. [64] zaobserwowali, że modyfikacja przez kwas podchloryny znacznie zwiększa wychwyt modelowanego antygeny – owoalbuminy przez DC. Immunizacja tylko samą chlorowaną owoalbuminą, bez dodatkowych adiuwantów (źródła PAMP), indukowała silną odpowiedź immunologiczną u myszy [64].

Chociaż samo wiązanie się ligandów do „endocytarnych PRR”, takich jak SR klasy A, nie wydaje się wywoływać silnej aktywacji APC, to receptory te mogą modulować aktywację komórek wywołaną przez aktywujące PRR (typu 1). Ponieważ SR-A i MARCO mają przeciwstawny wpływ na wytwarzanie IL-12 [36-38], to poziom wytwarzanej IL-12 stymulowanego przez wspólne ligandy TLR, SR-A i MARCO, takie jak LPS, LTA, CpG-ODN i dsRNA, może być zdeterminowany względnym poziomem ekspresji tych receptorów w danej komórce. W konsekwencji, zmiany poziomu ekspresji tych receptorów mogą być jednym z mechanizmów trwałej polaryzacji adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Zgodnie z tym modelem różne czynniki wywołujące polaryzację Th1 i Th2 wywierają przeciwstawny wpływ na poziom ekspresji MARCO na powierzchni makrofagów J774. Ekspresja MARCO była znacznie zwiększana przez wiele adiuwantów stymulujących odpowiedź typu Th1: LPS, CpG-ODN, IL-12 i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Odwrotnie, ekspresja MARCO była obniżana przez różnorodne czynniki promujące odpowiedź typu Th2: IL-4, GC-ODN (ODN z odwróconymi sekwencjami CpG) i M-CSF. Prawdopodobnie z powodu bardzo wysokiego konstytutywnego poziomu ekspresji SR-A na makrofagach J774, powyższe czynniki miały co najwyżej niewielki wpływ na ekspresję tego receptora. Jednakże LPS i M-CSF wpływały na ekspresję SR-A odwrotnie od ich wpływu na ekspresję MARCO. Zmiany poziomu ekspresji SR klasy A miały konsekwencje funkcjonalne: makrofagi J774 preinkubowane z IL-4 lub CpG-ODN fagocytowały ten sam ligand – mikro kulki polistyrenowe za pośrednictwem różnych receptorów. W fagocytozie kulek przez preinkubowane z IL-4 i niczym nietraktowane kontrolne makrofagi pośredniczył SR-A, ale nie MARCO. Odwrotnie, w makrofagach preinkubowanych z CpG-ODN, MARCO, ale nie SR-A, uczestniczył w wychwycie kulek [36]. Co ciekawe, SR-A utracił zdolność do wiązania kulek w komórkach preinkubowanych z CpG-ODN, mimo że poziom jego ekspresji nie uległ zmianie pod wpływem CpG-ODN, co sugeruje, że MARCO jest receptorem dominującym w stosunku do SR-A.

Według proponowanego przez nas modelu (ryc. 1), APC poddane działaniu czynników wywołujących polaryzację Th2 fagocytoją patogenne mikroorganizmy i ich produkty głównie za pośrednictwem SR-A. Interakcja ta prowadzi do



Ryc. 1. Proponowany mechanizm regulacji polaryzacji Th1/Th2 przez SR klasy A. W APC poddanych działaniu czynników promujących polaryzację Th2: M-CSF, GC-ODN lub IL-4, występuje wysoki poziom ekspresji SR-A i niska ekspresja MARCO. APC o takim fenotypie endocytują, przetwarzają i prezentują antygeny patogenów (Mik) za pośrednictwem SR-A. Interakcja z patogenami za pośrednictwem SR-A prowadzi jednak do zahamowania wytwarzania IL-12 i stymulacji wytwarzania IL-10, co stwarza środowisko sprzyjające różnicowaniu się limfocytów Treg lub Th2. Limfocyty Treg i IL-10 wydają się umożliwiać indukcję odpowiedzi immunologicznych typu Th2 poprzez hamowanie rozwoju konkurencyjnych odpowiedzi typu Th1 [7,51]. Z kolei adiuwanty Th1: LPS, CpG-ODN lub GM-CSF, zwiększają ekspresję MARCO na APC. Interakcja APC preeksponowanych na działanie adiuwantów Th1 z mikroorganizmami za pośrednictwem MARCO dostarcza niezbędnej kostymulacji do wytwarzania IL-12, cytokiny odgrywającej główną rolę w indukcji reakcji odpornościowych typu Th1. Kontrowersyjny pozostaje względny udział różnych cząsteczek kostymulujących (CD40, B7-1/CD80, B7-2/CD86) w różnicowaniu się limfocytów Th1 i Th2. Ich ekspresję na powierzchni APC indukują adiuwanty Th1: GM-CSF i ligandy TLR. Interakcja CD40 z CD40L/CD154 wydaje się obligatoryczna do indukcji odpowiedzi immunologicznych typu Th2. Ekspresję CD40L w limfocytach indukuje samorozpoznanie antygeny przez TCR. Z kolei, ligacja CD40 przez CD154 nasila ekspresję B7-1/2 na powierzchni APC [45,47]

zahamowania wytwarzania IL-12 i stymulacji wytwarzania IL-10. Takie środowisko sprzyja indukcji adaptacyjnych reakcji odpornościowych mieszanego typu Th2/Treg, występujących w zakażeniach pasożytniczymi robakami [7,51]. Z kolei interakcja poddanych działaniu adiuwantów Th1 APC z mikroorganizmami za pośrednictwem MARCO dostarcza niezbędnej kostymulacji do wytwarzania IL-12, cytokiny odgrywającej główną rolę w indukcji reakcji odpornościowych typu Th1.

W naszych ostatnich badaniach wykazaliśmy, że także względny udział różnych receptorów w fagocytozie komórek grzybów przez makrofagi ulega zmianie w następstwie aktywacji makrofagów [39]. Jak już wspomniano, główną rolę w fagocytozie zymosanu i drożdżaków *C. albicans* przez nieaktywowane APC odgrywa dektyna 1 [9]. Receptor ten hamuje wytwarzanie IL-12 a stymuluje wytwarzanie IL-6 i IL-23, w konsekwencji promując odpowiedź typu Th17 [18]. W makrofagach preinkubowanych z CpG-ODN udział dektyny 1 w fagocytozie drożdżaków uległ drastycznemu obniżeniu, natomiast wzrosła rola SR, w tym MARCO [39]. Można się więc spodziewać, że dzięki zwiększonej aktywności MARCO i zmniejszonej aktywności dektyny 1, interakcja makrofagów poddanych uprzednio działaniu ligandów TLR z komórkami grzybów stymuluje wytwarzanie IL-12, co sprzyja indukcji reakcji odpornościowych typu Th1. Co ciekawe,

SR-A uczestniczył w fagocytozie zymosanu, ale nie żywych drożdżaków *C. albicans* [39]. Cząstki zymosanu, z odsłoniętymi wewnętrznymi warstwami ścian komórkowej, mogą naśladować produkty degradacji grzybów przez fagocyty. SR-A mógłby więc pełnić negatywną regulacyjną rolę w trakcie infekcji grzybiczych, hamując reakcje odpornościowe po rozpoznaniu resztek zabitych komórek patogenu. Zgodnie z tą proponowaną, regulacyjną rolą SR-A w trakcie infekcji grzybiczych, u myszy SR-A^{-/-} infekcja oportunistycznym grzybem *Pneumocystis carinii* wywoływała bardziej nasilony odczyn zapalny i powodowała większy naciek aktywowanych limfocytów T CD4⁺ do płuc niż w przypadku myszy WT [30].

4.2 Rola SR-A w regulacji reakcji odpornościowych typu komórkowego

Chociaż rola SR-A w prezentacji egzogennych antygenów limfocytom CD4⁺ w kontekście cząsteczek MHC klasy II jest dobrze udokumentowana, to SR-A prawdopodobnie nie kieruje endocytowanych antygenów do prezentacji krzyżowej cytotoksycznym limfocytom CD8⁺ w kontekście MHC klasy I [11,31,71,77], chociaż antygeny mogą być prezentowane krzyżowo po wychwycie przez inne SR: LOX-1 i SREC-I [16,71]. Wręcz przeciwnie, u myszy pozbawionych SR-A występuje nasilenie zależnej od limfocyty CD8⁺

odpowiedzi typu komórkowego. To nasilenie mogłoby wynikać z opisanego w części 1 odhamowania transdukcji sygnału z receptorów należących do rodziny Toll/IL-1R lub kompensacyjnych zmian ekspresji innych receptorów, niezależnie od utraty funkcji receptorowej SR-A. Brak SR-A znacznie nasilił aktywność przeciwnowotworową LPS, jednofosforylowanego LPS, kompletnego adiuwantu Freund'a i białek szoku cieplnego (grp170, hsp110), użytych jako adiuwanty w szczepionkach zawierających słabo immunogenne białka nowotworowe. Nasiloną aktywność przeciwnowotworową u myszy SR-A^{-/-} skorelowana była z nasilonym wzrostem antygenowoswoistych cytotoksycznych limfocytów T. W porównaniu z WT DC, SR-A^{-/-} DC stymulowane przez LPS lub jednofosforylowany LPS wykazywały zwiększoną ekspresję cząsteczek kostymulujących CD80 i CD86, wytwarzały więcej cytokin i chemokin prozapalnych i bardziej efektywnie prezentowały krzyżowo antygeny w kontekście MHC klasy I antygenowoswoistym limfocytom T CD8⁺ [77,79]. Z kolei wyniki innych badań sugerują, że spowolniony wzrost komórek limfocyty EL4 u myszy pozbawionych SR-A jest spowodowany nasiloną ekspresją indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) i IFN- γ w zasiedlających guz makrofagach SR-A^{-/-} [42].

4.3. Regulacja migracji APC przez SR klasy A

Niektórzy badacze sugerowali alternatywny do przedstawionego wyżej mechanizm udziału SR klasy A w regulacji adaptacyjnych reakcji odpornościowych, mianowicie że główną funkcją SR klasy A w tych procesach jest regulacja migracji niosących antygeny DC z miejsca infekcji do drenujących węzłów chłonnych. Jednakże dwie opublikowane prace, w których badano rolę SR klasy A w migracji DC wydają się wzajemnie sprzeczne. W badaniach Matsushita i wsp. [49] przeciwciała anti-MARCO nasilało *in vitro* chemotaksję mysich DC w kierunku chemokiny CCL-21, a także stymulowało migrację wstrzykniętych podskórnie DC do węzłów chłonnych *in vivo*. Pod wpływem przeciwciała anti-MARCO prezentujące antygeny nowotworowe DC stymulowały też tworzenie większej liczby nowotworowoswoistych, wytwarzających IFN- γ limfocytów T *in vivo* i nabywały zdolności do hamowania wzrostu słabo immunogennej, agresywnej melanomy B16 w skórze [49]. Z kolei wyniki Arredouani i wsp. [4] sugerują, że SR klasy A hamują migrację DC. W mysim modelu reakcji alergicznych w płucach, podana wziewnie owoalbumina indukowała znacznie większy naciek eozynofili w płucach uczulonych myszy pozbawionych SR-A lub MARCO niż w płucach myszy WT. U myszy SR-A^{-/-} występowała nasiloną migracją załadowanych owoalbuminą CD11c⁺ APC (AM lub DC) z płuc do drenujących węzłów chłonnych, której towarzyszyła nasiloną proliferacją wyizolowanych z tych węzłów limfocytów T [4].

4.4. Udział SR klasy A w utrzymaniu prawidłowej struktury śledziony

Wykazano ponadto, że SR klasy A mogą też wpływać na adaptacyjne reakcje odpornościowe pośrednio, w związku z ich rolą w utrzymaniu prawidłowej struktury narządów limfatycznych. Strefa brzeżna śledziony pełni ważną rolę w zarówno wrodzonej, jak i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej na antygeny, które dostały się do krwiobiegu. Narząd ten odgrywa główną rolę m.in. w szybkim,

niewymagającym kooperacji z limfocytami T wytwarzaniu przeciwciał w odpowiedzi na tzw. antygeny grasicznie niezależne. Oddziaływania adhezyjne pomiędzy makrofagami strefy brzeżnej śledziony a limfocytami B lub innymi własnymi ligandami, w których pośredniczą SR klasy A, zapewniają prawidłowy rozwój, organizację i funkcjonowanie tej struktury [13,40]. W śledzionach myszy pozbawionych MARCO stwierdzono zmniejszenie liczby makrofagów w strefie brzeżnej, opóźnienie tworzenia się tej struktury w trakcie rozwoju i upośledzone wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na antygen grasicznie niezależny typu 2 (polisacharyd z pneumokoków) [13].

5. ROLA SR KLASY A W CHOROBAH AUTOIMMUNIZACYJNYCH

Przypuszcza się, że upośledzone usuwanie komórek apoptotycznych sprzyja rozwojowi chorób autoimmunizacyjnych. Komórki apoptotyczne w strefie brzeżnej śledziony wychwytyją głównie zasiedlające tę strukturę makrofagi o wysokim poziomie ekspresji obu SR klasy A. Udział SR-A i MARCO w wychwycie komórek apoptotycznych potwierdziły eksperymenty z komórkami transfekowanymi tymi receptorami. Myszy pozbawione SR-A lub MARCO wykazywały wyższe miano przeciwciał anti-DNA spontanicznie i po iniekcji komórek apoptotycznych. Zwiększony poziom przeciwciał blokujących SR klasy A stwierdzony przed pojawieniem się objawów klinicznych u myszy szczepów spontanicznie rozwijających układowy toczni rumieniowaty (SLE), jak i u pacjentów, u których zdiagnozowano tę chorobę autoimmunizacyjną [78]. Rola autoprzeciwciał wiążących się do SR klasy A w rozwoju tej choroby mogłaby polegać na zwiększaniu poziomu antygenów (komórek apoptotycznych) w strefie brzeżnej śledziony wskutek zahamowania ich usuwania za pośrednictwem SR klasy A lub na aktywowaniu limfocytów B przez stymulowane przeciwciałami anti-MARCO makrofagi strefy brzeżnej. Zgodnie z tym drugim mechanizmem, u myszy przeciwciała anti-MARCO stymulowało emigrację limfocytów ze strefy brzeżnej śledziony i nasilało odpowiedź humoralną przeciwko antygenowi grasicznie niezależnemu typu 2 – trójnitrofenol-fikol *in vivo* [78]. Z kolei pierwszą możliwość wspierają wyniki badań, w których zaobserwowano, że obniżona ekspresja MARCO na makrofagach śledzionowych jest cechą szczepów myszy podatnych na rozwój SLE. Obniżona ekspresja MARCO odpowiadała za obniżony wychwyt komórek apoptotycznych przez makrofagi wyhodowane z komórek szpiku tych myszy w porównaniu z makrofagami kongenicznymi szczepów niepodatnych na rozwój SLE [66].

6. PODSUMOWANIE

Badania ostatnich lat ujawniły ważną rolę SR klasy A zarówno w odporności wrodzonej jak i w regulacji adaptacyjnych reakcji odpornościowych. Są one głównymi receptorami pośredniczącymi w niewymagającej opsonin fagocytozie bakterii i innych patogenów. Poprzez wpływ na wytwarzanie cytokin SR klasy A regulują przebieg odczynu zapalnego i różnicowanie się limfocytów T. Uczestnicząc w fagocytozie komórek apoptotycznych zapobiegają rozwojowi chorób autoimmunizacyjnych. Słabo zbadaną dziedziną pozostaje mechanizm wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału inicjowanego przez te receptory. Stosowana przez nas metoda selektywnej ligacji receptorów z użyciem przeciwciał stwarza szansę na postęp w tym zakresie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Amiel E., Nicholson-Dykstra S., Walters J.J., Higgs H., Berwin B.: Scavenger receptor-A functions in phagocytosis of E. coli by bone marrow dendritic cells. *Exp. Cell. Res.*, 2007; 313: 1438–1448
- [2] Areschoug, T., Waldemarsson J., Gordon S.: Evasion of macrophage scavenger receptor A-mediated recognition by pathogenic streptococci. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 3068–3079
- [3] Arredouani M., Yang Z., Ning Y.Y., Qin G., Soininen R., Tryggvason K., Kobzik L.: The scavenger receptor MARCO is required for normal lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles. *J. Exp. Med.*, 2004; 200: 267–272
- [4] Arredouani M.S., Franco F., Imrich A., Fedulov A., Lu X., Perkins D., Soininen R., Tryggvason K., Shapiro S.D., Kobzik L.: Scavenger receptors SR-A/II and MARCO limit pulmonary dendritic cell migration and allergic airway inflammation. *J. Immunol.*, 2007; 178: 5912–5920
- [5] Arredouani M.S., Palecanda A., Koziel H., Huang Y.C., Imrich A., Sulahian T.H., Ning Y.Y., Yang Z., Pikkariainen T., Sankala M., Vargas S.O., Takeya M., Tryggvason K., Kobzik L.: MARCO is the major binding receptor for unopsonized particles and bacteria on human alveolar macrophages. *J. Immunol.*, 2005; 175: 6058–6064
- [6] Arredouani M.S., Yang Z., Imrich A., Ning Y., Qin G., Kobzik L.: The macrophage scavenger receptor SR-A/II and lung defense against pneumococci and particles. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2006; 35: 474–478
- [7] Balic A., Hargus Y.M., Taylor M.D., Brombacher F., Maizels R.M.: IL-4R signaling is required to induce IL-10 for the establishment of Th2 dominance. *Int. Immunol.*, 2006; 18: 1421–1431
- [8] Berwin B., Hart J.P., Rice S., Gass C., Pizzo S.V., Post S.R., Nicchitta C.V.: Scavenger receptor-A mediates gp96/GRP94 and calreticulin internalization by antigen-presenting cells. *EMBO J.*, 2003; 22: 6127–6136
- [9] Brown G.D., Taylor P.R., Reid D.M., Willment J.A., Williams D.L., Martinez-Pomares L., Wong S.Y., Gordon S.: Dectin-1 is a major β -glucan receptor on macrophages. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 407–412
- [10] Brumell J.H., Howard J.C., Craig K., Grinstein S., Schreiber A.D., Tyers M.: Expression of the protein kinase C substrate pleckstrin in macrophages: association with phagosomal membranes. *J. Immunol.*, 1999; 163: 3388–3395
- [11] Burgdorf S., Kautz A., Böhnert V., Knolle P.A., Kurts C.: Distinct pathways of antigen uptake and intracellular routing in CD4 and CD8 T cell activation. *Science*, 2007; 316: 612–616
- [12] Chen G.Y., Nuñez G.: Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 826–837
- [13] Chen Y., Pikkariainen T., Elomaa O., Soininen R., Kodama T., Kraal G., Tryggvason K.: Defective microarchitecture of the spleen marginal zone and impaired response to a thymus-independent type 2 antigen in mice lacking scavenger receptors MARCO and SR-A. *J. Immunol.*, 2005; 175: 8173–8180
- [14] Chen Y., Sankala M., Ojala J.R., Sun Y., Tuuttila A., Isenman D.E., Tryggvason K., Pikkariainen T.: A phage display screen and binding studies with acetylated low density lipoprotein provide evidence for the importance of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) domain in the ligand-binding function of MARCO. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 12767–12775
- [15] Dahl M., Bauer A.K., Arredouani M., Soininen R., Tryggvason K., Kleberger S.R., Kobzik L.: Protection against inhaled oxidants through scavenging of oxidized lipids by macrophage receptors MARCO and SR-A/II. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 757–764
- [16] Delneste Y., Magistrelli G., Gauchat J., Haeuw J., Aubry J., Nakamura K., Kawakami-Honda N., Goetsch L., Sawamura T., Bonnefoy J., Jeannin P.: Involvement of LOX-1 in dendritic cell-mediated antigen cross-presentation. *Immunity*, 2002; 17: 353–362
- [17] DeLoid G.M., Sulahian T.H., Imrich A., Kobzik L.: Heterogeneity in macrophage phagocytosis of *Staphylococcus aureus* strains: High-throughput scanning cytometry-based analysis. *PLoS ONE*, 2009; 4: e6209
- [18] Dennehy K.M., Willment J.A., Williams D.L., Brown G.D.: Reciprocal regulation of IL-23 and IL-12 following co-activation of Dectin-1 and TLR signaling pathways. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39: 1379–1386
- [19] Donnelly M.A., Steiner T.S.: Two nonadjacent regions in enteroregulatory *Escherichia coli* flagellin are required for activation of toll-like receptor 5. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 40456–40461
- [20] Dunne D.W., Resnick D., Greenberg J., Krieger M., Joiner K.A.: The type I macrophage scavenger receptor binds to Gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 1863–1867
- [21] Elomaa O., Kangas M., Sahlberg C., Tuukkanen J., Sormunen R., Liakka A., Thesleff I., Kraal G., Tryggvason K.: Cloning of a novel bacteria-binding receptor structurally related to scavenger receptors and expressed in a subset of macrophages. *Cell*, 1995; 80: 603–609
- [22] Elomaa O., Sankala M., Pikkariainen T., Bergmann U., Tuuttila A., Raatikainen-Ahokas A., Sariola H., Tryggvason K.: Structure of the human macrophage MARCO receptor and characterization of its bacteria-binding region. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 4530–4538
- [23] Elshourbagy N.A., Li X., Terrett J., Vanhorn S., Gross M.S., Adamou J.E., Anderson K.M., Webb C.L., Lysko P.G.: Molecular characterization of a human scavenger receptor, human MARCO. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 919–926
- [24] Facciponte J.G., Wang X.Y., Subject J.R.: Hsp110 and Grp170, members of the Hsp70 superfamily, bind to scavenger receptor-A and scavenger receptor expressed by endothelial cells-I. *Eur. J. Immunol.*, 2007; 37: 2268–2279
- [25] Fraser I., Hughes D., Gordon S.: Divalent cation-independent macrophage adhesion inhibited by monoclonal antibody to murine scavenger receptor. *Nature*, 1993; 364: 343–346
- [26] Granucci F., Vizzardelli C., Virzi E., Rescigno M., Ricciardi-Castagnoli P.: Transcriptional reprogramming of dendritic cells by differentiation stimuli. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 2539–2546
- [27] Greenberg J.W., Fischer W., Joiner K.A.: Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 3318–3325
- [28] Hamilton R.F.Jr., Thakur S.A., Mayfair J.K., Holian A.: MARCO mediates silica uptake and toxicity in alveolar macrophages from C57BL/6 mice. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 34218–34226
- [29] Hampton R.Y., Golenbock D.T., Penman M., Krieger M., Raetz C.R.: Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors. *Nature*, 1991; 352: 342–344
- [30] Hollifield M., Ghanem E.B., de Villiers W.J., Garvy B.A.: Scavenger receptor A dampens induction of inflammation in response to the fungal pathogen *Pneumocystis carinii*. *Infect. Immun.*, 2007; 75: 3999–4005
- [31] Ilchmann A., Burgdorf S., Scheurer S., Waibler Z., Nagai R., Wellner A., Yamamoto Y., Yamamoto H., Henle T., Kurts C., Kalinke U., Vieths S., Toda M.: Glycation of a food allergen by the Maillard reaction enhances its T-cell immunogenicity: Role of macrophage scavenger receptor class A type I and II. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 125: 175–183
- [32] Ishiguro T., Naito M., Yamamoto T., Hasegawa G., Gejyo F., Mitsuyama M., Suzuki H., Kodama T.: Role of macrophage scavenger receptors in response to *Listeria monocytogenes* infection in mice. *Am J. Pathol.*, 2001; 158: 179–188
- [33] Ito S., Naito M., Kobayashi Y., Takatsuka H., Jiang S., Usuda H., Umez H., Hasegawa G., Arakawa M., Shultz L.D., Elomaa O., Tryggvason K.: Roles of a macrophage receptor with collagenous structure (MARCO) in host defense and heterogeneity of splenic marginal zone macrophages. *Arch. Histol. Cytol.*, 1999; 62: 83–95
- [34] Janeway C.A.Jr., Medzhitov R.: Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; 20: 197–216
- [35] Jeannin P., Jaillon S., Delneste Y.: Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 530–537
- [36] Józefowski S., Arredouani M., Sulahian T., Kobzik L.: Disparate regulation and function of the class A scavenger receptors SR-A/II and MARCO. *J. Immunol.*, 2005; 175: 8032–8041
- [37] Józefowski S., Kobzik L.: Scavenger receptor A mediates H₂O₂ production and suppression of IL-12 release in murine macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 76: 1066–1074
- [38] Józefowski S., Sulahian T.H., Arredouani M., Kobzik L.: Role of scavenger receptor MARCO in macrophage responses to CpG oligodeoxynucleotides. *J. Leukoc. Biol.*, 2006; 80: 870–879
- [39] Józefowski S., Yang Z., Marcinkiewicz J., Kobzik L.: Scavenger receptors and β -glucan receptors participate in the recognition of yeasts by murine macrophages. *Inflamm. Res.*, 2012; 61: 113–126
- [40] Karlsson M.C., Guinamard R., Bolland S., Sankala M., Steinman R.M., Ravetch J.V.: Macrophages control the retention and trafficking of B lymphocytes in the splenic marginal zone. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 333–340
- [41] Kim S., Watarai M., Suzuki H., Makino S., Kodama T., Shirahata T.: Lipid raft microdomains mediate class A scavenger receptor-dependent infection of *Brucella abortus*. *Microb. Pathog.*, 2004; 37: 11–19

- [42] Komohara Y., Takemura K., Lei X.F., Sakashita N., Harada M., Suzuki H., Kodama T., Takeya M.: Delayed growth of EL4 lymphoma in SR-A deficient mice is due to upregulation of nitric oxide and interferon- γ production by tumor-associated macrophages. *Cancer Sci.*, 2009; 100: 2160–2166
- [43] Kufer T.A., Sansonetti P.J.: Sensing of bacteria: NOD a lonely job. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2007; 10: 62–69
- [44] Kurzai O., Schmitt C., Claus H., Vogel U., Frosch M., Kolb-Mäurer A.: Carbohydrate composition of meningococcal lipopolysaccharide modulates the interaction of *Neisseria meningitidis* with human dendritic cells. *Cell. Microbiol.*, 2005; 7: 1319–1334
- [45] MacDonald A.S., Straw A.D., Dalton N.M., Pearce E.J.: Cutting edge: Th2 response induction by dendritic cells: a role for CD40. *J. Immunol.*, 2002; 168: 537–540
- [46] Marichal T., Ohata K., Bedoret D., Mesnil C., Sabatel C., Kobiyama K., Lekeux P., Coban C., Akira S., Ishii K.J., Bureau F., Desmet C.J.: DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat. Med.*, 2011; 17: 996–1002
- [47] Marshall F.A., Pearce E.J.: Uncoupling of induced protein processing from maturation in dendritic cells exposed to a highly antigenic preparation from a helminth parasite. *J. Immunol.*, 2008; 181: 7562–7570
- [48] Martín-Martín A.I., Vizcaíno N., Fernández-Lago L.: Cholesterol, ganglioside GM1 and class A scavenger receptor contribute to infection by *Brucella ovis* and *Brucella canis* in murine macrophages. *Microbes Infect.*, 2010; 12: 246–251
- [49] Matsushita N., Komine H., Grolleau-Julius A., Pilon-Thomas S., Mulé J.J.: Targeting MARCO can lead to enhanced dendritic cell motility and anti-melanoma activity. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2010; 59: 875–884
- [50] McDonald B., Pittman K., Menezes G.B., Hirota S.A., Slaba I., Waterhouse C.C., Beck P.L., Muruve D.A., Kubes P.: Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science*, 2010; 330: 362–366
- [51] McKee A.S., Pearce E.J.: CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J. Immunol.*, 2004; 173: 1224–1231
- [52] Meng J., Lien E., Golenbock D.T.: MD-2-mediated ionic interactions between lipid A and TLR4 are essential for receptor activation. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 8695–8702
- [53] Mukhopadhyay S., Chen Y., Sankala M., Peiser L., Pikkarainen T., Kraal G., Tryggvason K., Gordon S.: MARCO, an innate activation marker of macrophages, is a class A scavenger receptor for *Neisseria meningitidis*. *Eur. J. Immunol.*, 2006; 36: 940–949
- [54] Mukohara T., Arimoto T., Cho K., Yamamoto M., Igarashi T.: Surface lipoprotein PpiA of *Streptococcus mutans* suppresses MARCO-dependent phagocytosis by macrophages. *Infect. Immun.*, 2011; 79: 4933–4940
- [55] Nicoletti A., Caligiuri G., Tornberg I., Kodama T., Stemme S., Hansson G.K.: The macrophage scavenger receptor type A directs modified proteins to antigen presentation. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 512–521
- [56] Padovan E., Landmann R.M., De Libero G.: How pattern recognition receptor triggering influences T cell responses: a new look into the system. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 308–314
- [57] Palecanda A., Paulauskis J., Al-Mutairi E., Imrich A., Qin G., Suzuki H., Kodama T., Tryggvason K., Koziel H., Kobzik L.: Role of the scavenger receptor MARCO in alveolar macrophage binding of unopsonized environmental particles. *J. Exp. Med.*, 1999; 189: 1497–1506
- [58] Peiser L., de Winther M.P.J., Makepeace K., Hollinshead M., Coull P., Plested J., Kodama T., Moxon E.R., Gordon S.: The class A macrophage scavenger receptor is a major pattern recognition receptor for *Neisseria meningitidis*, which is independent of lipopolysaccharide and not required for secretory responses. *Infect. Immun.*, 2002; 70: 5346–5354
- [59] Peiser L., Gough P.J., Kodama T., Gordon S.: Macrophage class A scavenger receptor-mediated phagocytosis of *Escherichia coli*: role of cell heterogeneity, microbial strain, and culture conditions *in vitro*. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 1953–1963
- [60] Peiser L., Makepeace K., Plüddemann A., Savino S., Wright J.C., Pizzia M., Rappuoli R., Moxon E.R., Gordon S.: Identification of *Neisseria meningitidis* nonlipopolysaccharide ligands for class A macrophage scavenger receptor by using a novel assay. *Infect. Immun.*, 2006; 74: 5191–5199
- [61] Pierini L.M.: Uptake of serum-opsonized *Francisella tularensis* by macrophages can be mediated by class A scavenger receptors. *Cell. Microbiol.*, 2006; 8: 1361–1370
- [62] Pinheiro da Silva F., Aloulou M., Skurnik D., Benhamou M., Andremont A., Velasco I.T., Chiamolera M., Verbeek J.S., Launay P., Monteiro R.C.: CD16 promotes *Escherichia coli* sepsis through an Fc γ gamma inhibitory pathway that prevents phagocytosis and facilitates inflammation. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1368–1374
- [63] Plüddemann A., Hoe J.C., Makepeace K., Moxon E.R., Gordon S.: The macrophage scavenger receptor A is host-protective in experimental meningococcal septicaemia. *PLoS Pathog.*, 2009; 5: e1000297
- [64] Prokopowicz Z.M., Arce F., Biedroń R., Chiang C.L., Ciszek M., Katz D.R., Nowakowska M., Zapotoczny S., Marcinkiewicz J., Chain B.M.: Hypochlorous acid: a natural adjuvant that facilitates antigen processing, cross-priming, and the induction of adaptive immunity. *J. Immunol.*, 2010; 184: 824–835
- [65] Re F., Strominger J.L.: Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 37692–37699
- [66] Rogers N.J., Lees M.J., Gabriel L., Maniati E., Rose S.J., Potter P.K., Morley B.J.: A defect in Marco expression contributes to systemic lupus erythematosus development via failure to clear apoptotic cells. *J. Immunol.*, 2009; 182: 1982–1990
- [67] Rzepecka J., Rausch S., Klotz C., Schnöller C., Kornprobst T., Hagen J., Ignatius R., Lucius R., Hartmann S.: Calreticulin from the intestinal nematode *Heligmosomoides polygyrus* is a Th2-skewing protein and interacts with murine scavenger receptor-A. *Mol. Immunol.*, 2009; 46: 1109–1119
- [68] Sankala M., Brännström A., Schulthess T., Bergmann U., Morgunova E., Engel J., Tryggvason K., Pikkarainen T.: Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 33378–33385
- [69] Sun K., Metzger D.W.: Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection. *Nat. Med.*, 2008; 14: 558–564
- [70] Suzuki H., Kurihara Y., Takeya M., Kamada N., Kataoka M., Jishage K., Ueda O., Sakaguchi H., Higashi T., Suzuki T., Takashima Y., Kawabe Y., Cynshi O., Wada Y., Honda M., Kurihara H., Aburatani H., Doi T., Matsumoto A., Azuma S., Noda T., Toyoda Y., Itakura H., Yazaki Y., Horiuchi S., Takahashi K., Kruijt J.K., van Berkel T.J., Steinbrecher U.P., Ishibashi S., Maeda N., Gordon S., Kodama T.: A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*, 1997; 386: 292–296
- [71] Tewalt E.F., Maynard J.C., Walters J.J., Schell A.M., Berwin B.L., Nicchitta C.V., Norbury C.C.: Redundancy renders the glycoprotein 96 receptor scavenger receptor A dispensable for cross priming *in vivo*. *Immunology*, 2008; 125: 480–491
- [72] Thelen T., Hao Y., Medeiros A.I., Curtis J.L., Serezani C.H., Kobzik L., Harris L.H., Aronoff D.M.: The class A scavenger receptor, macrophage receptor with collagenous structure, is the major phagocytic receptor for *Clostridium sordellii* expressed by human decidual macrophages. *J. Immunol.*, 2010; 185: 4328–4335
- [73] Thomas C.A., Li Y., Kodama T., Suzuki H., Silverstein S.C., El Khoury J.: Protection from lethal gram-positive infection by macrophage scavenger receptor-dependent phagocytosis. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 147–156
- [74] Tsan M.F.: Heat shock proteins and high mobility group box 1 protein in lack cytokine function. *J. Leukoc. Biol.*, 2011; 89: 847–853
- [75] Udono H., Srivastava P.K.: Comparison of tumor-specific immunogenicities of stress-induced proteins gp96, hsp90, and hsp70. *J. Immunol.*, 1994; 152: 5398–5403
- [76] Van der Laan L.J., Dopp E.A., Haworth R., Pikkarainen T., Kangas M., Elomaa O., Dijkstra C.D., Gordon S., Tryggvason K., Kraal G.: Regulation and functional involvement of macrophage scavenger receptor MARCO in clearance of bacteria *in vivo*. *J. Immunol.*, 1999; 162: 939–947
- [77] Wang X.Y., Facciponte J., Chen X., Subjeck J.R., Repasky E.A.: Scavenger receptor-A negatively regulates antitumor immunity. *Cancer Res.*, 2007; 67: 4996–5002
- [78] Wermeling F., Chen Y., Pikkarainen T., Scheynius A., Winqvist O., Izui S., Ravetch J.V., Tryggvason K., Karlsson M.C.: Class A scavenger receptors regulate tolerance against apoptotic cells, and autoantibodies against these receptors are predictive of systemic lupus. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 2259–2265
- [79] Yi H., Yu X., Gao P., Wang Y., Baek S.H., Chen X., Kim H.L., Subjeck J.R., Wang X.Y.: Pattern recognition scavenger receptor SRA/CD204 down-regulates Toll-like receptor 4 signaling-dependent CD8 T-cell activation. *Blood*, 2009; 113: 5819–5828
- [80] Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J.: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 2010; 464: 104–107

Autor deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.